

11-910-A-10

Inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire

M.-E. Sirieix, A. Simon

Les maladies cardiovasculaires restent une des premières causes de mortalité dans le monde. L'athérosclérose est un processus inflammatoire chronique qui atteint l'ensemble de l'arbre artériel, souvent cliniquement silencieux. Mais la rupture brutale de la plaque, en activant les plaquettes circulantes, peut aboutir à un thrombus occlusif menaçant le pronostic vital s'il atteint une artère à destinée cardiaque ou cérébrale. La plaquette joue donc un rôle central dans la physiopathologie de la maladie athéroscléreuse chronique et dans ses complications aiguës (syndrome coronaire aigu, accident vasculaire cérébral ou ischémie des membres inférieurs). L'efficacité des traitements inhibiteurs de l'activation plaquettaire dans la prévention des complications de l'athérothrombose en est d'ailleurs la preuve, notamment dans la prévention secondaire. Dans la prise en charge des récidives d'accidents ischémiques cérébraux, l'aspirine reste la pierre angulaire du traitement alors que le clopidogrel et l'association aspirine et dipyridamole ne sont que très modestement et marginalement plus efficaces, et la double antiagrégation aspirine et clopidogrel parfois délétère, en augmentant le risque de saignement. En revanche, dans le syndrome coronaire aigu, la double antiagrégation a prouvé son efficacité en utilisant l'aspirine associée au clopidogrel ou à un nouvel antiplaquettaire plus puissant. De nouvelles voies d'inhibition plaquettaire sont ainsi explorées dans le but de réduire le risque de saignement, plus important avec l'association de plusieurs inhibiteurs, mais aussi afin de vaincre certaines résistances au traitement. Le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire doit ainsi toujours être pesé, notamment en prévention primaire en fonction du profil de risque du patient.

Mots-clés : Athérothrombose ; Inhibiteurs plaquettaires ; Aspirine ; Double antiagrégation ; Syndrome coronaire aigu ; Accident vasculaire cérébral ; Artérite

Plan

Introduction

Les plaquettes jouent un rôle primordial dans l'hémostase et préviennent les hémorragies lors de brèches vasculaires. Mais elles interviennent également dans la formation de thrombi pathologiques responsables des manifestations aiguës de la maladie athérothrombotique : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et ischémie des membres inférieurs.

L'activation et l'adhésion plaquettaire sont secondaires à une érosion ou à une rupture de la chape fibreuse de la plaque athéroscléreuse, et aboutit à la génération de thrombine et déclenche ainsi la thrombose au point de rupture de la plaque [1]. Il s'agit initialement d'un mécanisme physiologique de réparation de la plaque mais l'autoamplification du phénomène peut aboutir à la formation d'un thrombus intraluminal occlusif mettant en jeu brutalement le pronostic vital lorsqu'il est situé dans une artère coronaire ou à destinée cérébrale. Une fois activées, les plaquettes

http://dx.doi.org/10.1016/S1166-4568(14)40139-6

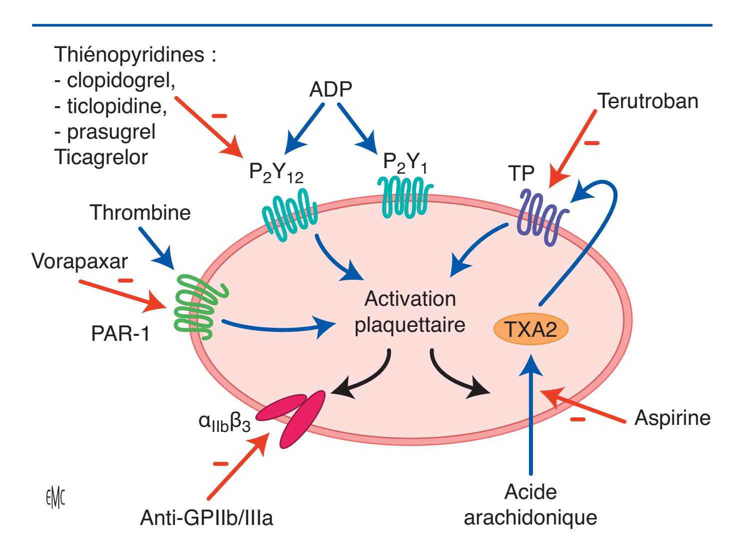


Figure 1. Voies d'activation de la plaquette et sites d'action des principaux inhibiteurs plaquettaires. ADP : adénosine diphosphate ; TP : *thromboxane-prostaglandin receptor* ; PAR : *protease-activated receptor* ; TXA2 : thromboxane A2; GP : glycoprotéine.

libèrent leurs granules qui contiennent des cytokines et des facteurs de croissance qui, conjugués à la thrombine, contribuent à la migration et à la prolifération des cellules musculaires lisses et des monocytes, et donc au développement de l'athérothrombose [2].

Les inhibiteurs plaquettaires interviennent à certaines des étapes conduisant à l'agrégation plaquettaire et ont donc un effet mesurable sur le risque de thrombose artérielle qui reste néanmoins aussi indissociable d'une augmentation du risque de saignement. Cependant, le bénéfice des antiplaquettaires dans la prévention des maladies cardiovasculaires est largement démontré, que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire [3]. Mais aucune étude n'a pu démontrer un bénéfice de ces médicaments sur la progression de la plaque [4].

■ Mode d'action des antiplaquettaires (Fig. 1)

La plaquette au contact de l'endothélium vasculaire lésé va pouvoir adhérer aux protéines de la matrice extracellulaire exposées (collagène et facteur von Willebrand) par sa liaison aux récepteurs (glycoprotéines [GP]). Les plaquettes sont alors activées et synthétisent et sécrètent, par la libération des granules, de nombreux agonistes comme le thromboxane A2 (TXA2), l'adénosine diphosphate (ADP) et permettent la production locale de thrombine. Ces facteurs se lient à leurs récepteurs respectifs couplés à une protéine G entraînant une activation paracrine et autocrine qui se potentialisent mutuellement (l'activation du P2Y12, récepteur de l'ADP, module la génération de thrombine par exemple). L'étape finale est l'activation de l'intégrine GPIIb/IIIa qui entraîne un changement de forme de la plaquette et la liaison au fibrinogène, conduisant à l'agrégation plaquettaire. L'interaction avec la fibrine aboutit alors à la formation du thrombus.

Les principaux inhibiteurs en fonction de leur cible sont :

- par voie orale :
  - les inhibiteurs du TXA2 :
    - indirects par inhibition de la voie du cyclo-oxygénase (COX1), irréversibles comme l'aspirine ou réversibles comme le flurbiprofène,
    - directs, antagonistes du récepteur, comme le térutroban ;
  - les antagonistes du récepteur P2Y12 de l'ADP, irréversibles comme les thiénopyridines ou réversibles comme le ticagrélor,
  - les modulateurs de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) comme le dipyridamole,
  - les antagonistes des récepteurs de la thrombine ouvrent une nouvelle voie de recherche ;
- par voie intraveineuse.

Ceux sont les inhibiteurs à proprement parler de l'agrégation, par liaison au complexe glycoprotéique GPIIb/IIIa, disponibles seulement par voie intraveineuse.

■ Médicaments inhibiteurs plaquettaires disponibles

Inhibiteurs de la voie du TXA2

Aspirine

L'aspirine inhibe la COX1 plaquettaire, enzyme responsable de la production de prostaglandine PGH2, précurseur du TXA2, puissant agent vasoconstricteur et inducteur de l'agrégation plaquettaire. Cet effet est immédiat, dès le contact de l'aspirine avec la plaquette dans la circulation porte, pour une dose faible de 50 à 100 mg [5]. Les doses utilisées en pathologie cardiovasculaire varient de 50 à 325 mg par jour. Une faible dose suffit à inhiber la quasi-totalité de la COX-1, de manière irréversible, mais pour une action rapide (moins d'une heure) 100 mg sont nécessaires. La récupération de la capacité de synthèse de TXA2 est linéaire, parallèle au renouvellement plaquettaire, et sera complète en une dizaine de jours (durée maximale de vie des plaquettes). Des doses plus élevées (> 100 mg) n'ont pas montré de supériorité clinique en pathologie cardiovasculaire. Au contraire, à dose plus élevée, l'action réversible de l'aspirine sur la cyclo-oxygénase endothéliale aurait un effet contraire d'inhibition de la prostacycline endothéliale, vasodilatatrice et antiagrégante. L'importance fonctionnelle de la prostacycline est appuyée par le doublement du risque d'infarctus du myocarde chez des patients à faible risque cardiovasculaire utilisant des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 [6]. Les fortes doses d'aspirine sont également associées à une augmentation dose-dépendante du risque de saignement digestif, pour des doses allant de 30 à 1300 mg par jour [7].

Les effets secondaires hémorragiques de l'aspirine, tant sur le plan digestif que sur le plan cérébral, sont loin d'être négligeables. Le risque de saignement digestif avec l'utilisation d'aspirine au long cours est largement documenté et augmente avec le sexe masculin, l'âge, les antécédents d'ulcère digestif ou de douleurs abdominales, et avec l'association à d'autres médicaments gastrotoxiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [8, 9]. Cependant, l'ulcère peptique ou la gastrite ne sont pas toujours des contre-indications définitives à l'aspirine. Une fois l'ulcère cicatrisé, l'*Helicobacter pylori* éradiqué, la prescription au long cours d'un inhibiteur de la pompe à protons (ésoméprazole) permet de prévenir une récidive de saignement gastrique [10]. Moins fréquent mais plus redouté, le risque d'hémorragie cérébrale a été estimé à 0,4 cas pour 1000 patients-années dans une méta-analyse regroupant 16 études comparant l'aspirine au placebo [11].

Une baisse de l'efficacité de l'aspirine peut être observée dans certaines circonstances, mais une non-réponse intrinsèque complète n'a jamais été observée. La principale cause de résistance à l'aspirine est l'inobservance [12]. L'autre cause est la prise concomitante d'AINS qui bloquent de manière réversible et avec une intensité très variable la COX-1 plaquettaire et empêchent l'action de l'aspirine qui a une demi-vie courte d'environ 15 minutes [13]. En France, l'inhibition plaquettaire réversible du flurbiprofène (Cebutid®) est utilisée en prévention secondaire d'infarctus du myocarde lors de la période périopératoire, étant donné sa demi-vie courte (cinq heures), en remplacement temporaire de l'aspirine contre-indiqué alors en raison du risque hémorragique. Enfin, une diminution de la biodisponibilité par certaines formes galéniques gastrorésistantes et l'augmentation du taux de renouvellement plaquettaire peuvent être incriminées dans la diminution d'efficacité de l'aspirine.

Antagonistes du récepteur thromboxane-prostaglandine

Des inhibiteurs directs du thromboxane, par blocage du récepteur plaquettaire thromboxane-prostaglandine (TP) par

un antagoniste, ont été développé, dont le chef de file est le térutroban. Mais, en l'absence de bénéfice clinique dans des études randomisées en double aveugle contre l'aspirine, leur développement semble arrêté [14].

Cependant, l'inhibition seule de la voie du TXA2, si elle ralentit l'agrégation plaquettaire, ne l'empêche pas, d'où l'idée d'inhiber en même temps d'autres voies d'activation, notamment celle de l'ADP, qui débouche sur une double antiagrégation plaquettaire utilisée lorsque le risque thrombotique est élevé.

Antagonistes du récepteur P2Y12 de l'adénosine diphosphate

Thiénopyridines

L'ADP active la plaquette d'abord par le récepteur P2Y1. Sa liaison au récepteur P2Y12 permet l'extension et la consolidation de l'agrégation. Il en résulte qu'une inhibition complète de P2Y12 ne peut pas empêcher totalement l'agrégation induite par l'ADP. Le métabolite actif des trois thiénopyridines (ticlopidine, clopidogrel et prasugrel) bloque de manière irréversible le récepteur plaquettaire P2Y12. Ces médicaments sont des prodrogues, métabolisées dans le foie via les cytochromes P450 pour lesquels il existe un polymorphisme génétique influençant leur activité et au niveau desquels de nombreuses interactions médicamenteuses sont possibles.

Le ticlid a été rapidement abandonné au profit du clopidogrel en raison de ses effets secondaires notamment hématologiques (neutropénie). La biodisponibilité du clopidogrel est médiocre avec une grande variabilité interindividuelle. La majeure partie du clopidogrel absorbé (85 %) est inactivée par des estérases. Si le métabolite actif obtenu inhibe de manière irréversible le récepteur P2Y12, il faut néanmoins répéter les prises quotidiennes durant, au minimum, quatre à sept jours pour obtenir un effet antiagrégant maximal, contrairement à l'aspirine [15]. Afin de pallier ce délai trop long dans l'urgence, des doses de charge ont permis d'obtenir une réponse plus rapide, généralement 300 mg suivi d'une dose d'entretien de 75 mg. Après une dose de charge de 600 mg, l'effet antiplaquettaire maximal est obtenu entre deux et quatre heures seulement. Des doses de charge jusqu'à 900 mg ont été essayées mais sans améliorer la cinétique, probablement à cause d'une absorption limitée [10]. Le blocage du récepteur P2Y12 étant irréversible, les fonctions plaquettaires ne retournent à la normale qu'au bout de sept à dix jours après la dernière prise de clopidogrel.

Son efficacité en monothérapie repose sur une seule large étude de phase 3 : l'étude CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischeamic Events) [16] qui compare 75 mg par jour de clopidogrel à 325 mg d'aspirine chez 19 185 patients à haut risque cardiovasculaire en prévention secondaire d'un accident vasculaire cérébral, d'un infarctus du myocarde ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique. Avec le clopidogrel, on obtient une diminution du risque relatif (RR) du critère composite (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès de cause cardiovasculaire) de 8,7 % (intervalle de confiance [IC] [95 %] : 3–16,5) et de 0,51 % pour le risque absolu.

Mais comme l'aspirine et le clopidogrel agissent sur des voies d'activation plaquettaire distinctes et complémentaires, leur association a été validée dans plusieurs grands essais de patients à très haut risque. L'étude CURE (Clodiprogel in Unstable angina to prévent Recurrent Events) [17] regroupe 12 562 patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) sans élévation du segment ST (ST–) qui reçoivent du clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivi d'une dose d'entretien de 75 mg par jour) ou un placebo, en addition à un traitement par aspirine (75 à 325 mg par jour). Après une durée moyenne de traitement de neuf mois (trois à 12 mois), le critère de jugement principal (critère composite : décès de cause cardiovasculaire, infarctus et accident vasculaire cérébral) survient chez les patients sous clopidogrel dans 9,3 % des cas contre 11,4 % sous placebo (RR : 0,80 ; IC [95 %] : 0,72–0,90 ; $p < 0{,}001$) au prix d'un saignement plus important (3,7 % de saignement majeur versus 2,7 %, $p = 0{,}001$).

Cependant, si le bénéfice/risque d'une double antiagrégation plaquettaire est favorable dans le syndrome coronarien aigu [17–19] et dans l'angioplastie coronaire [20], il ne l'est plus chez des patients à haut risque mais stables, en comparaison avec l'aspirine seule (CHARISMA) [21] ou chez des patients après un accident vasculaire cérébral ischémique, avéré ou transitoire, en comparaison avec le clopidogrel seul (MATCH [Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke]) [22], avec des saignements majeurs importants dans ces deux études.

De nombreuses études ont mis en évidence la grande variabilité de réponse au clopidogrel avec, d'une part, une inhibition plaquettaire variable d'un patient à l'autre pour une même dose et, d'autre part, une augmentation des événements thrombotiques pour les patients résistants au traitement (persistance d'une agrégabilité à l'ADP malgré la prise de clopidogrel) [23]. La prévalence de cette résistance au traitement est variable mais peut atteindre jusqu'à un tiers des patients. Les causes de résistance sont multiples : l'inobservance, les comorbidités (hyperactivation plaquettaire du diabétique), les interactions médicamenteuses ou un défaut de métabolisation de la prodrogue. Dans ces deux derniers cas, les isoenzymes du CYT P450 (2C19, 1A2, 2B6, 2C9, 3A4) sont impliqués soit par stimulation ou inhibition, soit par polymorphismes génétiques (notamment l'isoforme 2C19*2) [10].

L'interaction médicamenteuse la plus étudiée est l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) concomitante à la prise de clopidogrel. Les IPP sont métabolisés dans le foie par l'intermédiaire des CYP2C19 et CYP3A4. De nombreuses études pharmacodynamiques montrent une diminution de l'efficacité biologique du clopidogrel provoquée par la prise d'IPP prescrit en prévention de saignements digestifs favorisés par la double antiagrégation (toxicité gastrique de l'aspirine dès 75 mg et diminution de l'agrégation plaquettaire). Cependant, cliniquement, deux études prospectives randomisées retrouvent un bénéfice de la prise d'IPP associée à la double antiagrégation aspirine–clopidogrel, avec une moindre survenue d'événements gastro-intestinaux et sans augmentation des événements cardiovasculaires [24].

La variabilité d'action du clopidogrel peut être aussi d'origine génétique. De nombreuses études observationnelles ont montré que l'allèle 2C19*2 de type « perte de fonction » est associée aux événements thrombotiques, surtout les thromboses intrastent [25]. Dans cette méta-analyse, 71,5 % des sujets n'étaient pas porteur de l'allèle muté, 26,3 % avaient un allèle 2C19*2 muté et 2,2 % avaient deux allèles mutés. Mais, là encore, les études prospectives avec analyse génétique ne confirment pas ces données, et ne retrouvent pas d'interaction entre le fait d'être porteur de l'allèle 2C19*2 de type « perte de fonction » et les événements thrombotiques avec un traitement par clopidogrel randomisé [26].

Il n'y a donc pas d'argument clinique aujourd'hui pour utiliser en routine des tests fonctionnels d'agrégabilité plaquettaire ou des tests génétiques, notamment pour adapter la posologie d'un double traitement antiagrégant avant la mise en place d'un stent comme nous le montre la récente étude ARCTIC [27]. Néanmoins, la persistance d'une hyperagrégabilité plaquettaire, mesurée par le VerifyNow® P2Y12 Assay qui reflète la fonction de P2Y12, reste un marqueur de risque et un facteur pronostic.

En comparaison avec le clopidogrel, le prasugrel a un métabolisme activateur plus simple (une seule étape de conversion hépatique contre deux pour le clopidogrel, toujours via les CYT P450), plus efficace (pic de concentration atteint en 30 minutes) et moins sujet à variation. Son efficacité clinique supérieure dans l'angioplastie coronaire (étude TRITON-TIMI 38 [Trial to assess Improvement in Therapeutic outcomes by Optimizing platelet Inhibition with prasugrel] : 9,9 % d'événements cardiovasculaires avec le prasugrel contre 12,1 % avec le clopidogrel ; $p < 0{,}01$) est cependant associée à un risque hémorragique accru (2,4 versus 1,8 % ; $p = 0{,}03$ pour les hémorragies majeures) et ne réduit pas la mortalité globale [28]. En revanche, en l'absence de revascularisation endovasculaire, le prasugrel n'est pas plus efficace que le clopidogrel dans le traitement médical des syndromes coronaires

aigus (TRILOGY) et le risque de saignement est similaire, mais en divisant la dose de prasugrel par deux chez les sujets de plus de 75 ans [29]. Ce risque hémorragique accru fait contre-indiquer le prasugrel en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral, transitoire ou avéré, et en cas de saignement actif. Une dose plus faible de 5 mg (au lieu de 10 mg habituellement) est recommandée aux États-Unis chez les patients de faible poids (< 60 kg) et chez les sujets de plus de 75 ans [30].

Ticagrélor

Dernier inhibiteur du récepteur P2Y12 plaquettaire, le ticagrélor se différencie des thiénopyridines par son action compétitive puissante, directe et réversible sur ce récepteur. Ce n'est pas une prodrogue et il ne nécessite pas de métabolisation préalable pour être actif. Administré par voie orale, il est rapidement absorbé avec un pic obtenu au bout d'une heure et demie. Son principal métabolite, également actif, apparaît lui au bout de deux heures et demie. Sa biodisponibilité est de 36 % environ et sa demi-vie est de sept heures. La demi-vie courte et la réversibilité de l'inhibition plaquettaire nécessitent une prise biquotidienne (90 mg, deux fois par jour). Cependant, l'inhibition plaquettaire est plus importante et plus stable qu'avec le clopidogrel avec une récupération plus rapide des fonctions plaquettaires à l'arrêt du traitement. Cela a été démontré par l'étude PLATO (Platelet inhibition and patient Outcomes) [31] qui compare en double insu le ticagrélor au clopidogrel chez 18 624 patients ayant un SCA (ST + ou ST–), recevant de l'aspirine. Avec le ticagrélor on obtient une diminution du risque absolu de 1,9 % et du RR de 16 % de survenue du critère de jugement principal (critère composite : décès de cause cardiovasculaire, infarctus et accident vasculaire cérébral) à un an, et ce sans augmentation globale du risque de saignements majeurs (11,6 versus 11,2 %), avec moins de saignement chez les patients devant être pontés et une tendance non significative à une augmentation des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques. On obtient aussi une baisse de la mortalité globale (4,5 versus 5,9 % ; $p < 0,001$), ce que n'ont jamais pu obtenir et le clopidogrel (essai CURE) [17] et le prasugrel (essai TRITON-TIMI 38) [28].

Le ticagrélor est un substrat du CYP450 3A4 et de la P-glycoprotéine (PGP) et il est donc contre- indiqué avec les inhibiteurs de ce cytochrome comme le kétoconazole, la clarythromycine, le ritonavir. Il peut interagir aussi avec le diltiazem ou la simvastatine. Une interaction avec l'aspirine à dose élevée, à partir de 300 mg, expliquerait l'absence de bénéfice du ticagrélor chez les patients nord-américains dans l'étude PLATO. La dose recommandée d'aspirine associée au ticagrélor ne doit pas dépasser 100 mg par jour [32].

Enfin, des effets secondaires sont à surveiller : la dyspnée (contre-indiquée dans l'asthme sévère), l'élévation de l'uricémie et de la créatininémie et les bradyarythmies avec pause ventriculaire. L'observance, avec une prise biquotidienne, sera à surveiller également.

Dipyridamole

Le dipyridamole est un modulateur de l'AMPc et contribue à une élévation de sa concentration intracellulaire. L'AMPc est un second messager intracellulaire qui ralentit l'activation plaquettaire. Ce médicament, vasodilatateur et antiagrégeant, n'a que peu ou pas d'utilité en monothérapie. Son association à de l'aspirine (25 mg) dans une forme galénique particulière permettant une meilleure biodisponibilité (200 mg) et administrée deux fois par jour, a été testée dans de nombreux essais de prévention secondaire d'AVC. Une méta-analyse de 29 essais randomisés confirme le bénéfice de cette association, mais seulement chez des patients en prévention secondaire d'un AVC (constitué ou transitoire), et pas chez d'autres catégories de patients à haut risque comme des coronariens ou des artéritiques [33].

Antagonistes des récepteurs de la thrombine

La double inhibition de la voie du TXA2 et de l'ADP réduit les événements thrombotiques, certes, mais au prix d'une augmentation du risque de saignement et ne semble pas assez efficace chez les patients résistant au traitement. Le challenge est donc de développer de nouveaux inhibiteurs qui agissent sur la thrombose pathologique sans trop altérer l'hémostase primaire afin d'éviter les saignements. La thrombine est l'un des plus puissants activateurs plaquettaires qui agit par l'intermédiaire d'un récepteur appelé *protease-activated receptor* (PAR), le PAR-1 étant le principal. L'agrégation plaquettaire secondaire à l'activation du PAR-1 aboutit à la formation d'un thrombus occlusif riche en plaquettes, sans influencer l'hémostase primaire (impliquée dans le saignement). Les antagonistes des récepteurs PAR-1 semblent donc des candidats inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire prometteurs [1]. Le vorapaxar est un inhibiteur du récepteur PAR-1 à la thrombine, par voie orale, en cours d'évaluation, mais les premiers résultats sont mitigés avec une diminution des événements thrombotiques mais avec un excès d'événement hémorragique, notamment intracérébraux en cas d'antécédents d'AVC [34].

Inhibiteurs du complexe glycoprotéique GPIIb/IIIa

Les antagonistes du complexe GpIIb/IIIa empêchent les ponts de fibrine entre les plaquettes. L'activation du récepteur GPIIb/IIIa est donc la voie finale de l'agrégation plaquettaire et elle est inhibée par trois molécules utilisées par voie intraveineuse : abciximab, eptifibatide et tirofiban. Le rapport bénéfice/risque de cette classe médicamenteuse utilisée depuis 20 ans ne penche pas pour son utilisation dans le SCA lorsqu'une revascularisation endovasculaire précoce n'est pas envisagée. Mais chez des patients à haut risque chez qui on envisage une revascularisation percutanée, le renforcement du traitement antiplaquettaire par adjonction d'un anti-GPIIb/IIIa par voie intraveineuse permet de réduire le taux de complications thrombotiques per procédure [10]. Dans la maladie cérébrovasculaire, les études de phases 2 et 3 sont en cours.

■ Place des inhibiteurs plaquettaires en prévention primaire

En prévention primaire, seule l'aspirine a été étudiée. Son utilisation chez des sujets à haut risque cardiovasculaire semble théoriquement prometteuse mais son bénéfice est en fait modeste. The Antithrombotic Trialists' Collaboration, dans sa dernière méta-analyse regroupant six études de prévention primaire incluant pas loin de 100 000 personnes avec un suivi moyen de près de sept ans, montre que le traitement par aspirine diminue de 12 % le nombre d'événements cardiovasculaires (essentiellement par réduction des infarctus non mortels) mais reste sans effet sur la mortalité vasculaire et augmente le risque de saignement majeur [35]. Trois études récentes de prévention primaire chez des patients diabétiques et/ou artéritiques asymptomatiques confirment ces données et ne retrouvent pas de diminution d'événements cardiovasculaires [36–38]. Il faut noter cependant que ces études n'avaient pas la puissance nécessaire et que le nombre d'événements cardiovasculaires a été beaucoup plus bas que prévu [39].

Selon l'US Preventive Service Task Force Recommendation Statement, pour justifier la prescription d'aspirine à faible dose (< 100 mg) en prévention primaire, il faut que le risque de survenue d'événements ischémiques cardiaques chez l'homme de plus de 45 ans ou d'événements ischémiques cérébraux chez la femme de plus de 55 ans soit supérieur au risque de saignement digestif [40]. Chez des hommes de moins de 45 ans et chez les femmes de moins de 55 ans, l'aspirine n'est pas recommandée pour prévenir l'infarctus ou l'AVC, respectivement. Au-delà de 80 ans, il n'y a pas assez de données disponibles. La prise d'aspirine reste donc une discussion au cas par cas, justifiée dans le haut risque (risque de Framingham > 20 % ou score > 5 % à dix ans).

Place des inhibiteurs plaquettaires en prévention secondaire

Aspirine

L'aspirine reste la pierre angulaire du traitement de l'athérothrombose par ses propriétés anti-inflammatoires et anti-agrégantes. Elle permet de réduire de 20 % le risque d'événement coronaire majeur, et de 19 % le risque d'accident vasculaire cérébral en prévention secondaire, et ce indépendamment du sexe, de l'âge, de la présence d'une hypertension artérielle ou d'un diabète [35]. En prévention secondaire d'un AVC ou d'un infarctus, la dose préconisée varie de 75 mg à 160 mg par jour.

Le Tableau 1 résume les recommandations nord-américaines pour l'utilisation de l'aspirine en prévention secondaire.

Clopidogrel

En dehors de l'aspirine, c'est le seul antiagrégant utilisé en monothérapie, en prévention secondaire d'une maladie coronaire, d'une maladie cérébrovasculaire ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique. Son indication en monothérapie repose principalement sur l'étude CAPRIE [16] : comparé à l'aspirine, le clopidogrel diminue le RR de 8,7 % de survenue du critère combiné (AVC, infarctus du myocarde et mortalité cardiovasculaire). Mais dans le sous-groupe des coronariens, l'aspirine reste plus efficace. Il est intéressant de remarquer dans cette étude que l'incidence des événements hémorragiques est identique dans les deux bras. Le clopidogrel est en effet souvent utilisé en remplacement de l'aspirine chez les patients ayant eu une gastrite ou un ulcère gastroduodénal. Or, plusieurs études ont démontré la supériorité de l'utilisation de l'ésoméprazole associé à de faibles doses d'aspirine, plutôt que 75 mg de clopidogrel, pour diminuer les saignements digestifs, chez des patients en prévention secondaire [10, 24].

Double antiagrégation

Afin d'augmenter l'efficience du traitement antiagrégant dans le très haut risque cardiovasculaire, l'aspirine et le clopidogrel ont été associés avec succès chez les patients présentant un SCA [17–19]. Mais ce n'est pas le cas chez les patients pris en charge pour un accident vasculaire cérébral transitoire ou avéré, non cardioembolique (MATCH) [22].

L'association de l'aspirine avec les nouveaux antiagrégants, prasugrel et ticagrélor, n'a été évaluée que dans le syndrome coronarien aigu (cf. supra) et le Tableau 2 résume l'indication des différents antiagrégants en fonction de la prise en charge initiale du SCA-ST–. La durée de la double antiagrégation est d'un an, le relai étant alors pris par l'aspirine. Il n'y a aucune indication du prasugrel ou du ticagrélor en monothérapie faute d'étude.

Conclusion

Les maladies cardiovasculaires (l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral) restent la première cause de mortalité dans les pays occidentaux malgré la détection et le traitement des facteurs de risque vasculaire. Les inhibiteurs

Tableau 1.
Recommandations nord-américaines pour l'utilisation de l'aspirine en prévention secondaire [41].

Aspirine en prévention secondaire	
Guidelines	***Recommandations***
American Heart Association/American College of Cardiology Foundation (AHA/ACCF) : *AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease : a guideline* (2011)	Classe 1 L'aspirine (75–160 mg/j) est recommandée chez tous les patients avec une maladie coronaire sauf contre-indication (niveau de preuve A) Les patients ayant une athérosclérose carotidienne ou vertébrale et qui ont eu un AVC constitué ou un AIT doivent être traités par de l'aspirine seule (75–325 mg/j), du clopidogrel seul (75 mg/j) ou par une association d'aspirine et de dipyridamole (25 mg et 200 mg, 2 fois par jour, respectivement) (niveau de preuve B) Les patients artéritiques symptomatiques doivent être traités soit par de l'aspirine (75–325 mg/j) soit par du clopidogrel (75 mg/j) (niveau de preuve A)
Primary and secondary prevention of cardiovascular disease : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis : American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (9e éd.)	Chez les patients coronariens, 1 an après un épisode coronarien aigu, avec revascularisation, avec sténoses coronaires > 50 % sur la coronarographie ou avec une ischémie myocardique documentée, un traitement au long cours par aspirine ou clopidogrel (75 mg/j) est recommandé (grade 1A)
American Heart Association/American Stroke Association : *Guidelines for the Prevention of Stroke or Transient Ischemic Attack : a guideline for healthcare professionals*	Classe 1 L'aspirine en monothérapie (50–325 mg/j) est recommandé chez les patients avec un AVC ou un AIT (niveau de preuve A)

AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire.

Tableau 2.
Prise en charge de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (d'après Wenger [30]).

Scénario	Aspirine	Anticoagulants	Double antiagrégation plaquettaire						
Prise en charge UA/NSTEMI			Clopidogrel	ou	Ticagrélor	ou	Prasugrel [a]	ou	Anti-GPIIb/IIIa
Immédiatement dès l'admission	Oui	Oui	Oui		Oui		Non		Oui [b]
Revascularisation percutanée envisagée d'emblée	Oui	Oui	Oui		Oui		Oui [c]		Oui [b]
Traitement médical d'emblée	Oui	Oui	Oui		Oui		Non		Sélectivement [d]

UA/NSTMI : angor instable/infarctus du myocarde sans élévation du segment ST ; GP : glycoprotéine.
[a] Contre-indiqué si antécédent d'accident vasculaire cérébral constitué (AVC) ou transitoire (AIT) ; déconseillé au-delà de 75 ans ou chez les petits poids (< 60 kg).
[b] Tirofiban et eptifibatide sont préférés si le traitement est débuté avant la coronarographie.
[c] Si une revascularisation percutanée est effectuée.
[d] En cas de récidive ischémique sous double antiagrégation associée aux anticoagulants, au cas par cas.

plaquettaires sont utilisés pour prévenir la thrombose artérielle qui complique l'athérosclérose. L'aspirine d'abord puis le clopidogrel sont devenus la pierre angulaire du traitement de l'athérothrombose. Leur association (double antiagrégation complémentaire) a permis d'améliorer le traitement des sujets coronariens à très haut risque mais au prix d'une augmentation du risque de saignement. Les limites d'efficacité de ce traitement chez certains patients et la persistance d'une hyperréactivité plaquettaire ont conduit au développement de nouvelles molécules plus puissantes et plus rapides, utilisant d'autres voies d'inhibition plaquettaire mais sans pour autant diminuer le risque de saignement. Une approche pharmacogénétique permettant d'ajuster les posologies ou de guider le choix des associations d'inhibiteurs plaquettaires en fonction du profil de risque du patient pourra améliorer le rapport bénéfice/risque d'un tel traitement.



■ Références

[1] Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J* 2010;**31**:17–28.

[2] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;**340**:115–26.

[3] Borisoff JI, Sponk HM, Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;**364**:1746–60.

[4] Dieker HJ, French JK, Joziasse IC. Antiplatelet therapy and progression of coronary heart disease: a placebo controlled trial with angiographic and clinical follow up after myocardial infarction. *Am Heart J* 2007;**153** [66.e1-66.e8].

[5] Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelets drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;**133**(supp16): 199S–233S.

[6] Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase 2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *Br Med J* 2006;**332**:1302–8.

[7] Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993;**35**:219–26.

[8] Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006;**4**:22.

[9] Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangraezzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex specific meta-analysis of randomized control trials. *JAMA* 2006;**295**:306–13.

[10] Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelets drugs. Antithromotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;**141**(suppl2): e89S–119S.

[11] Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002;**346**:14681474.

[12] Schwartz KA, Schwartz DE, Barber K, Reeves M, De Franco AC. Non-compliance is the predominant cause of aspirin resistance in chronic coronary arterial disease patients. *J Transl Med* 2008; **6**:46.

[13] Castella-Lawsonf, Reilly MP, Kapoor SC. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;**345**:1809–17.

[14] Bousser M-G, Amarenco P, Chamorro A. on behalf of the PERFOM study investigators. Terutrobal versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011; **377**: 2013–22.

[15] Herbert JM, Frehel D, Vallee E. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1993;**11**: 180–98.

[16] CAPRIE steering committee. A randomized, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996; **348**:1329–39.

[17] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavivius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrents events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients whith acute coronary syndromes without St-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;**345**:494–502.

[18] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, fot the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;**352**: 1179–89.

[19] Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, for the COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1607–21.

[20] Steinhubl SR, Berger PB, Tift Mann 3rd J, for the CREDO investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized, controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:2411–20.

[21] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W. CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;**354**: 1706–17.

[22] Dienner HC, Bogousslavsky J, Brass LM, MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke ou transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:331–7.

[23] Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:919–33.

[24] Szymezak J, Gaussem P. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel (Plavix®) : une liaison dangereuse ? *Rev Med Interne* 2013;**34**:99–104.

[25] Mega JL, Simon T, Collet JP. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;**304**:1821–30.

[26] Paré G, Mehta SR, Yusuf S. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010;**363**:1704–14.

[27] Collet JP, Cuisset T, Rangé G, for the ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;**367**:2100–9.

[28] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;**357**:2001–15.

[29] Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;**367**:1297–309.

[30] Wenger NK. What's new in antiplatelet and anticoagulant therapy recommendations for unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2012;**35**:669–72.

[31] Wallentin L, Becker RC, Budaj A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**361**:1045–57.

[32] Mahaffrey KW, Wojdyla DM, Caroll K. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patients Outcome (PLATO) trial. *Circulation* 2011;**124**:544–54.

[33] De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. An update. *Stroke* 2008;**39**:1297–398.

[34] Morrow DA, Brauwald E, Bonaca MP. for the TRA 2P-TIMI50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2012; **366**:1404–13.

[35] Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al., Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;**373**:1849–60.

[36] Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;**300**:2134–41.

[37] Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPAPAD) rial: factorial randolises placebo controlled trial of aspirin and antioxydants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral disease. *Br Med J* 2008;**337**, a1840.
[38] Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**303**:841–8.
[39] Mora S. Aspirin therapy in primary prevention: comment on “effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes”. *Arch Intern Med* 2012;**172**:217–8.
[40] Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US preventive task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; **150**:396–404.
[41] Parekh AK, Galloway JM, Yuling Hong, Wright JS. Aspirine in the secondary prevention of cardiovascular disease. *NEJM* 2013; **368**:3.

M.-E. Sirieix (marie-emmanuelle.sirieix-h@egp.aphp.fr).
A. Simon.
Département HYPPARC, Service de cardiologie préventive, Hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Sirieix ME, Simon A. Inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire. EMC - Cardiologie 2014;9(3):1-7 [Article 11-910-A-10].

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

Cliquez ici